

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Проф. Ю. А. Винник, А. В. Бурьян*

Харьковская медицинская академия последипломного образования,

*Харьковский областной клинический онкологический центр

Рак щитовидной железы относится к числу тех злокачественных новообразований, которые, несмотря на относительную редкость и относительно благоприятное течение, привлекают к себе повышенное внимание в связи с тенденцией к увеличению заболеваемости, существенная доля которой связана с радиационным фактором. Особое беспокойство вызывают неудовлетворительные результаты лечения рака щитовидной железы вследствие поздней его диагностики. Основным методом лечения опухоли — хирургическое вмешательство. Остается актуальной проблема выбора метода лечения при местном распространении опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, прогностические факторы, хирургический метод лечения, лекарственная терапия.

РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ

Проф. Ю. О. Вінник, О. В. Бур'ян*

Рак щитоподібної залози належить до тих злоякісних новоутворень, які, незважаючи на відносно рідкість і сприятливий перебіг, далі привертають до себе підвищену увагу у зв'язку з тенденцією до збільшення захворюваності, істотна частка якої пов'язана з радіаційним чинником. Особливе занепокоєння викликають незадовільні результати лікування раку щитоподібної залози внаслідок пізньої діагностики. Головний метод лікування — оперативне втручання. Залишається актуальною проблема вибору методу лікування в разі місцевого поширення пухлинного процесу.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, прогностичні чинники, хірургічний метод лікування, хіміотерапія.

THYROID GLAND CANCER: MODERN VIEW OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT PECULIARITIES

Yu. A. Vinnik, A. V. Burian*

The cancer of thyroid behaves to the number of those malignant new formations that, in spite of relative rareness and on a relatively favourable flow, bring over to itself enhanceable attention in connection with a tendency to the increase of morbidity the substantial stake of that is related to the radiation factor. The special anxiety is caused by the unsatisfactory results of treatment of cancer of thyroid because of later than his diagnostics. The basic method of treatment of tumour is remained by surgical interference. The problem of choice of method of treatment remains actual at local distribution of tumour process.

Keywords: cancer of thyroid, prognostic factors, surgical method of treatment, medicinal therapy.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) не относится ни к самым распространенным, ни к высокозлокачественным новообразованиям. Тем не менее, проблемы диагностики и лечения этого заболевания чрезвычайно интенсивно изучаются, несмотря на широкое использование все более совершенной диагностической аппаратуры. В частности, среди больных РЩЖ, оперируемых по поводу узловых образований в неонкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается лишь в 54–61 % случаев, что приводит к выполнению заведомо нерадикальных операций [1, 5]. Основными причинами диагностических ошибок у данной категории пациентов являются, в первую очередь, отсутствие онкологической настороженности врачей

и недостаточный опыт распознавания начальных форм РЩЖ [10].

Этиология РЩЖ по-прежнему не выяснена, хотя теория о преимущественном радиационном генезе (облучение в анамнезе или проживание на территории с неблагоприятной радиоэкологической обстановкой) получает все больше сторонников. Некоторые успехи появились в понимании патогенеза РЩЖ. Расшифрованы основные молекулярные изменения, ассоциированные с этапами образования карциномы — инициацией, промоцией, прогрессией. В процессе канцерогенеза встречаются точечные мутации в онкогенах RET, RAS, BRAF, перестройки NTRK1 и RET/RTC, повышенная экспрессия белка MET, делеции PTEN и TP53 и т. п. Однако подавляющее большинство

описанных на сегодняшний день генетических аномалий изучено на недостаточном количестве материала, поэтому сами по себе те или иные зависимости пока не могут быть перенесены в клиническую практику [15, 18, 20].

Следует подчеркнуть, что лечение больных РЩЖ должно базироваться на индивидуальных прогностических показателях, из которых наибольшее распространение получила классификация TNM, особенно в нынешней ее редакции, где к категории T₁ стали относиться опухолевые узлы размером до 2 см [2, 6].

Классические клинические признаки РЩЖ — быстрый рост опухоли, наличие плотного бугристого образования, ограничение его подвижности, осиплость голоса — все это, как правило, поздние проявления злокачественного процесса. Физикальное исследование не может быть признано надежным средством ранней диагностики РЩЖ. Чувствительность данного метода исследования при оценке узлов щитовидной железы (ЩЖ) составляет 38 % и напрямую связана с навыками и опытом клинициста [2].

Подходы к диагностике злокачественных новообразований ЩЖ радикально изменились после внедрения таких методов визуализации, как радионуклидное сканирование; компьютерная томография (КТ); магниторезонансная томография (МРТ); позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), а особенно ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем УЗИ [3, 6].

УЗИ — наиболее широко используемая методика визуализации РЩЖ, занимающая ведущее место как самостоятельный метод первичной диагностики заболеваний ЩЖ. Многочисленные скрининговые обследования ЩЖ и исследования, определяющие диагностические возможности ультрасонографии, обнаруживают малообъемные образования в 11–50 % случаев, т. е. в 10 и более раз чаще, чем узлы, выявляемые при пальпации [4, 6, 22]. Метод неинвазивен, не создает лучевой нагрузки, обладает высокой разрешающей способностью. В целом его чувствительность составляет 80–92 %; специфичность — 50–92 %; точность — 80–90 % [22]. Как метод выявления метастатически пораженных лимфатических узлов УЗИ по разрешающей способности, чувствительности и точности существенно превосходит пальпацию, КТ и МРТ [10, 13].

В начале 50-х годов XX в., наряду с изучением возможностей радионуклидов и радиоактивности в исследовании биохимических процессов, возникла ядерная клиническая медицина, а появление первого прямолинейного сканера и сцинтилляционной камеры помогло молодой дисциплине разработать методы визуальной диагностики. Стандартная спиральная КТ по своей разрешающей способности существенно уступает УЗИ при выявлении

небольших карцином ЩЖ [16]. В дополнение к КТ состояние мягкотканых структур шеи может быть исследовано с помощью МРТ. Оценка роли МРТ неоднозначна. Наиболее эффективна она в диагностике местной распространенности опухолевого процесса при РЩЖ и оценке поражения трахеи, а также выявления клинически не определяемых метастазов в шейные и медиастинальные лимфатические узлы. На сегодняшний день при РЩЖ в случае наличия клинических, эндоскопических или иных признаков, требующих исключения вовлеченности в опухолевый процесс окружающих структур, проведение КТ и МРТ остается необходимым инструментальным методом [3, 10]. ПЭТ — современный перспективный метод визуализации, позволяющий получать уникальную информацию о метаболизме и перфузии нормальных и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне. Метод позволяет определить повышенный обмен глюкозы в опухолевых клетках (что особенно важно при опухолях, не накапливающих ¹³¹I), найти очаги во всем теле и визуализировать их в трехмерном изображении, а также он используется для диагностики рецидивов и метастазов у радикально оперированных больных при отсутствии накопления радиоизотопа. ПЭТ, совмещенная с КТ, обладает высокой специфичностью (95 %) и чувствительностью (85 %) [4].

Радиосцинтиграфия — радиоизотопный метод, основанный на различиях в поглощении радионуклидов в опухолевой и здоровой тканях ЩЖ. В современной радионуклидной диагностике используются короткоживущие радионуклиды. В клиниках в настоящее время применяют радиоактивный йод (¹²³I) и технеций (⁹⁹Tc). Однако за последние десятилетия методика радиоизотопной диагностики теряет свою значимость из-за недостаточной точности и невозможности обнаружения узловых образований менее 1 см, поскольку они находятся вне разрешающей способности существующих сцинтиграфических устройств [1].

ТАБ — наиболее простая и удобная методика получения клеточного материала для цитологического и других видов исследования, являясь на сегодняшний день обязательной диагностической процедурой у больных РЩЖ. ТАБ, выполняемая под визуальным ультразвуковым контролем, позволяет получить адекватный цитологический материал из непальпируемых образований в ЩЖ и зон интереса в пальпируемых узлах. Чувствительность ТАБ-УЗИ превышает 78 %, специфичность — 62 % [17]. Риск развития серьезных осложнений после биопсии, выполненной под контролем УЗИ, значительно ниже, чем после обычной игольной биопсии [14].

На сегодняшний день разработаны методы молекулярной диагностики РЩЖ, обладающие исключительно высокой чувствительностью и специфичностью. К ним относится

определение экспрессии гена hTERT в материале ТАБ, а также таких генетических маркеров, как ESM1 и TMPRSS4 [15, 20]. Из-за высокой стоимости применение этих методов пока ограничено.

Цель лечения РЩЖ, как и любой другой злокачественной опухоли, — полная элиминация новообразования с минимальным влиянием на качество жизни. Выбор метода лечения зависит от целого ряда прогностических факторов: распространенности опухолевого процесса, морфогенеза опухоли, степени ее дифференцировки, а также от пола и возраста пациента [1, 14, 23].

Несмотря на достижения современной медицины в области лучевой и лекарственной терапии, основным методом лечения РЩЖ продолжает оставаться хирургический метод. В отечественной и зарубежной литературе наиболее дискуссионными являются определение объема оперативного вмешательства и тактики послеоперационного ведения пациента. Рассматриваются варианты выбора объема операции в зависимости от основных прогностических факторов РЩЖ [23]. Оперативное вмешательство рекомендуется выполнять по экстрафасциальной методике, с обязательной ревизией всей ЩЖ и зон регионарного метастазирования на шее. Большинство онкологов считают необходимым проведение радикальной операции в большем объеме у пациентов пожилого возраста и у мужчин, у которых РЩЖ протекает агрессивнее. В последние годы получил широкое развитие принцип выполнения органосохраняющих и функционально-щадящих операций [5].

В отношении объема оперативного вмешательства при дифференцированной карциноме ЩЖ размерами более 1 см мнения отечественных и зарубежных исследователей расходятся. Хирурги США и Европы являются сторонниками тотальной тиреоидэктомии с последующим лечением радиоактивным йодом и L-тироксидом в супрессивной дозе [25]. Такой же тактики придерживаются хирурги Украины и Беларуси. При этом многие онкологи ведущих клиник мира являются сторонниками органосохраняющего лечения, т. е. руководствуются принципом: операции должны быть онкологически радикальными и эндокринологически щадящими [2, 8].

Что касается выбора метода лечения местнораспространенных форм РЩЖ, то единого мнения в ведущих клиниках мира на сегодняшний день по данным литературы также нет. Нами установлены лишь тенденции к тактическим подходам в отношении выбора метода лечения распространенных злокачественных опухолей ЩЖ.

В ряде публикаций прежних лет можно найти мнение, что прорастание карцином в окружающие органы и ткани является противопоказанием к выполнению оперативных вмешательств, тем более комбинированных и расширенных. Ряд авторов считали операцию противопоказанной

у пожилых людей с карциномой, распространившейся на гортань, трахею, пищевод; при наличии обширных неподвижных метастазов в регионарных лимфатических узлах [7]. Другие утверждали, что при прорастании опухоли ЩЖ в трахею, пищевод или сосуды шеи операция может быть предпринята очень редко [8]. Подобная «щадящая» тактика (различные варианты лучевого и лекарственного лечения) в отношении распространенного РЩЖ используется в некоторых клиниках и в настоящее время [4].

На сегодняшний день установлены наиболее часто применяемые подходы к хирургическому этапу лечения местнораспространенных злокачественных опухолей ЩЖ. Первый вариант заключается в выполнении максимально радикальных операций с резекцией и удалением окружающих опухоль тканей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [5]. Сторонники второго подхода рекомендуют ограниченные резекции с сохранением важных анатомических структур шеи и средостения, проведения в дальнейшем терапии радиоактивным йодом. Подобные операции в онкологической практике называют циторедуктивными, имея в виду тот факт, что вмешательства повышают эффективность лучевых и лекарственных методов лечения. В отношении РЩЖ в зарубежной литературе получили распространение термины «ограниченные» и «субрадикальные» резекции, «бреющие», «субтотальные», «скелетирующие» резекции [25]. И, наконец, в третьем случае ряд авторов выделяют паллиативные (минимальные) резекции, при которых оставляют значительную часть опухолевой ткани и производят трахеостомию, в ряде случаев — гастростомию [8]. Ряд авторов являются противниками расширенных оперативных вмешательств при РЩЖ и рекомендуют дополнять «щадящие» лимфаденэктомии лучевыми методами лечения.

По мнению большинства исследователей, комбинированные и расширенные оперативные вмешательства показаны при значительном местном распространении первичного опухолевого процесса. Однако операции такого типа технически сложны, травматичны и длительны; как правило, сопровождаются значительной кровопотерей, поэтому выполнение их возможно только при достаточно хорошем общем состоянии пациента. Предоперационное облучение может повысить радикализм хирургического вмешательства, но при этом оно нередко снижает общую реактивность организма и повышает чувствительность к хирургической травме.

Пациентам старшей возрастной группы часто отказывают в оперативном лечении, ссылаясь на ряд объективных причин, таких как распространенность опухолевого процесса, анапластическая природа опухоли, сопутствующие заболевания

[14, 25]. Однако паллиативные вмешательства, предпринятые по поводу местнораспространенного РЩЖ, нередко обеспечивают значительное продление жизни больным, ранее считавшимся инкурабельными. Тем более, что разделение между радикальными, условно радикальными и паллиативными оперативными вмешательствами в случаях местного распространения злокачественных новообразований ЩЖ провести удается далеко не всегда. В целом ряде исследований последних лет показано, что комбинированные и расширенные паллиативные операции, предпринятые по поводу местнораспространенного РЩЖ у больных пожилого и старческого возраста во многих случаях приводят к удалению всей или большей части нерезектабельной опухоли [1, 25]. Перспектива улучшения качества жизни больного при потенциальном отсутствии радикального эффекта оперативного лечения многими авторами рассматривается как показание к операции, т. е. возраст больных РЩЖ не должен являться противопоказанием к оперативному вмешательству [8].

Если роль хирургического метода достаточно четко определена в лечении РЩЖ как начальных форм, так и местнораспространенных, то роль лучевой, а особенно лекарственной терапии остается в отечественной и зарубежной литературе одной из малоизученных и слабоосвещенных проблем. Обзор результатов клинических исследований, проведенных в течение последних 5–7 лет, подтверждает сохраняющуюся до настоящего времени актуальность и нерешенность данного вопроса. Большинство клинических исследований являются нерандомизированными и включают небольшое количество пациентов [24].

Так, Американское руководство ААСЕ/ААЕС указывает, что дистанционная лучевая терапия «может быть полезна» у больных низкодифференцированным раком, который не накапливает ^{131}I и «может рассматриваться» у больных, которые имеют очевидные признаки местной инвазии опухоли, или подозреваются наличие микроскопических ее остатков после первичного вмешательства [24].

Ряд авторов считает, что для лучевой и лекарственной терапии вообще нет показаний при лечении дифференцированных форм РЩЖ [2, 8]. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации онкологов проведение лучевой и лекарственной терапии показано лишь в случаях наличия у пациента местнораспространенной недифференцированной карциномы ЩЖ [11, 14].

Эффективным нехирургическим подходом к лечению местнораспространенного РЩЖ является использование радиоактивного йода. К другим вариантам лечения относится лучевая терапия, значительно реже — лекарственная терапия. Как правило, химиотерапия применяется в случаях нерезектабельности злокачественной опухоли, резистентности ее к радиоактивному йоду, а также

при неэффективности лучевой терапии [9]. Роль цитостатиков в лечении дифференцированных форм РЩЖ остается достаточно неубедительной [21, 25]. Наиболее активным цитостатическим агентом в отношении РЩЖ является антрациклинновый антибиотик доксорубицин (адриамицин), удерживающий лидирующую позицию уже свыше 20 лет [20, 21]. Монотерапия доксорубицином обеспечивает достижение частичных регрессов у 15–30 % больных. Предпринимались попытки монокимиотерапии больным распространенным РЩЖ с использованием блеомицина, винкристина, дакарбазина, метотрексата, циклофосамида, этопозиды. К сожалению, все клинические исследования продемонстрировали совершенно неудовлетворительные результаты. Небольшое число больных с наличием распространенного РЩЖ даже в крупных онкологических центрах мира ограничивает возможности исследования эффективности новых цитостатических агентов в отношении данной опухоли. Большинство проводимых в последние годы клинических испытаний по I–II фазам базируются на гетерогенных группах больных резистентными солидными опухолями, в том числе — фолликулярным и папиллярным РЩЖ. Заслуживают внимания результаты клинического испытания комбинации паклитаксела и пеметрекседа, представленные на ЕССО в 2005 г. Изучаемый режим убедительно продемонстрировал высокую эффективность именно у больных фолликулярным и папиллярным РЩЖ. Из 14 пациентов, входивших в исследование, у 4 больных были зарегистрированы длительные (от 15 до 26 мес.) частичные регрессы, а у 9 — стабилизация. И лишь у одного пациента проведенное лечение оказалось неэффективным [9, 11, 12]. Имеются также данные о том, что больным нерезектабельным местнораспространенным дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, целесообразно назначение химиолучевого лечения (комбинация доксорубицина и лучевой терапии до СОД 56 г), что обеспечивает достижение лечебных эффектов (частичного регресса и стабилизации) более чем у 80 % пациентов. Медиана выживаемости больных достигает 5 лет [19, 22, 24].

ВЫВОДЫ

До настоящего времени лечению РЩЖ уделяется недостаточное внимание. В основном речь идет о хирургическом методе лечения. При этом четко не определены показания и виды оперативных вмешательств. Недостаточно изученными и малообсуждаемыми остаются вопросы лучевой и лекарственной терапии этой категории пациентов, а также тактические подходы к применению методов комбинированного и комплексного лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Бронштейн М. Э.* Рак щитовидной железы / М. Э. Бронштейн // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 33–37.
2. *Валдина Е. А.* Заболевания щитовидной железы : руководство / Е. А. Валдина. — 3-е изд. — СПб : Питер, 2006. — 368 с.
3. *Денисова Л. Б.* Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии / Л. Б. Денисова, С. В. Воронцова, Н. В. Яурова // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2006. — № 1. — С. 29–43.
4. *Джалилов Д. Н.* Современные методы диагностики узловых образований щитовидной железы / Д. Н. Джалилов, С. В. Канаев, В. М. Моисеенко // Вопр. онкол. — 2010. — Т. 56. — С. 499–507.
5. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями : руководство для врачей / Под ред. В. И. Чиссова. — М. : Медицина, 1989. — 560 с.
6. *Михнин А. Е.* Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование / А. Е. Михнин // Практик. онкол. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 17–25.
7. Отдаленные результаты хирургического лечения тиреотоксикоза, осложненного мерцательной аритмией и хронической недостаточностью кровообращения / Н. Г. Цариковская, Ф. С. Ткач, А. К. Олфиренко, М. Ю. Алесина // Клини. хирургия. — 1987. — № 12. — С. 49–51.
8. *Пачес А. И.* Рак щитовидной железы / А. И. Пачес, Р. М. Пропп. — 2-е изд. — М. : Медицина, 1995. — 372 с.
9. *Семенова А. И.* Лекарственное лечение диссеминированного рака щитовидной железы / А. И. Семенова // Практик. онкол. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 46–51.
10. *Фридман М. В.* Рак щитовидной железы: современное представление об этиологии, патогенезе, особенностях диагностики / М. В. Фридман // Вопр. онкол. — 2009. — Т. 55. — С. 637–643.
11. *Ain K. B.* Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: 2 trail using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group / K. B. Ain, M. J. Egorin, P. A. Desimone // Thyroid. — 2011. — Vol. 10. — P. 587.
12. *Bolling C.* A phase I dose-finding study of pemetrxed combined with paclitaxel in patients with advanced solid tumors / C. Bolling // The European Cancer Conference (ECCO). — 2005. — Abstr. 1454. — P. 465.
13. Diagnosis of thyroid diseases using imaging procedures with reference to nuclear magnetic resonance tomography / P. Held, H. G. Zilcb, W. Baumgartl, A. Maccio // Acta Med. Austriaca. — 1986. — Vol. 13, № 3. — P. 77–78.
14. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors / A. Machens, H.-J. Holzhausen, C. Lautenschlager [et al.] // Cancer (Philad.). — 2003. — Vol. 98. — P. 712–719.
15. ESM1 and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy / E. Kebebew, M. Peng, E. Reiff [et al.] // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242, № 3. — P. 353–363.
16. *Marqusee E.* Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease / E. Marqusee, C. B. Benson, M. C. Frates // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 696–700.
17. *Martin H. T.* Biopsy made by needle puncture and aspiration / H. T. Martin, E. B. Ellis // Ann. Surg. — 1930. — Vol. 92. — P. 169.
18. Molecular markers for discrimination of benign and malignant follicular thyroid tumors / M. Fryknas, U. Wickenberg-Bolin, H. Goransson [et al.] // Tumor. Biol. — 2006. — Vol. 27, № 4. — P. 211–220.
19. Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors / H. Richly, B. F. Henning, P. Kupsch [et al.] // Ann. of Oncol. — 2006. — Vol. 17 (5). — P. 866–873.
20. *Segev D. L.* Molecular pathogenesis of thyroid cancer / D. L. Segev, C. Umbricht, M. A. Zeiger // Surg. Oncol. — 2003. — Vol. 12. — P. 69–90.
21. Tamoxifen as a novel chemotherapeutic agent treating anaplastic thyroid cancer / J. O'Neill, B. O'Neill, C. Condron, M. Walsh // Proc. ECCO (The European Cancer Conference). — 2005. — Abstr. 1096. — P. 1098.
22. Thyroid gland: US screening in a random adult population / A. Brander, P. Viikinkoski, J. Nickels, L. Kivisaari // Radiology. — 1991. — Vol. 181. — P. 683–687.
23. *Volante V.* Prognostic factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid / V. Volante, G. P. Cavallo, M. Papotti // Endocrin. Pathol. — 2004. — Vol. 15. — P. 313–318.
24. *Viskonti J. L.* Chemotherapy of endocrine tumors / J. L. Viskonti, A. B. Silverberg, K. R. Wehmeier // In: Perry M. C., ed. The chemotherapy source book 3 rd ed. — Philadelphia : Lipincott, Williams&Wilkins, 2001. — P. 698–707.
25. *Wolt J. H.* Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma — does it improve survival? / J. H. Wolt, A. Kragten, W. Gravelend // Proc. ECCO (The European Cancer Conference). — 2005. — Vol. 23. — Abstr. 1055. — P. 657.